

DER VITAMIN-A-RESORPTIONSTEST
BEI VERSCHIEDENEN VERFAHREN
DER PARTIELLEN UND TOTALEN GASTREKTOMIE
ALS MASS FÜR DIE FETTRESORPTION

Christa Vogt

1964

AN DER UNIVERSITÄT LEIDEN
BIBLIOTHEEK

DE VERBODEN VAN VERKOPEN
VAN BOEKEN EN ANDERE
SCHRIFTSTUKKEN

VERBODEN VAN
VERKOPEN
VAN BOEKEN EN
ANDERE SCHRIFTSTUKKEN

VERBODEN VAN
VERKOPEN
VAN BOEKEN EN
ANDERE SCHRIFTSTUKKEN



AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. F. Holle

DER VITAMIN-A-RESORPTIONSTEST
BEI VERSCHIEDENEN VERFAHREN
DER PARTIELLEN UND TOTALEN GASTREKTOMIE
ALS MASS FÜR DIE FETTRESORPTION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christa Vogt
aus Lengerich

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. F. HOLLE
Dekan:	Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 17.3.1964

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Physiologie der Fettresorption	6
Physiologie der Vitamin-A-Resorption	8
Methode und Material	10
Ergebnisse	12
Diskussion der Ergebnisse	23
Zusammenfassung	26
Literaturverzeichnis	27

E I N L E I T U N G

Jede Magenoperation verursacht durch Änderung der anatomischen Verhältnisse im Magen-Darmtrakt eine mehr oder weniger schwerwiegende Änderung der Verdauungsphysiologie. Neben den unmittelbaren postoperativen Frühkomplikationen finden sich in den meisten Fällen Störungen der Verdauung und der Resorption, ein "Malabsorptionsyndrom". Diese zum Teil starke Abweichung von der normalen Resorption führt zu dem postoperativ deutlich reduzierten Allgemeinzustand der Patienten. Als bedeutendes Merkmal der gestörten Nahrungsverwertung wird im Schrifttum die weiterbestehende Untergewichtigkeit der Operierten angegeben. So fand EVERSON bei 42% von 864 Magenresezierten Untergewicht. Nur 3 gastrektomierte Patienten von 40 erreichten ihr präoperatives Gewicht (15). MORENO stellte einen Gewichtsverlust von 3-12 kg fest, der am ausgeprägtesten bei den Totalgastrektomierten war (36).

Von den postoperativen Resorptionsstörungen sind die 3 Hauptnahrungsstoffe: Fett, Eiweiß und Kohlenhydrate in verschieden starkem Ausmaß betroffen. Die Veränderung der anatomischen und funktionellen Bedingungen, wie die Verkleinerung der präoperativen Sekretionsfläche, die Verminderung der Speicher- und Durchmischungsfunktion des Magens und die Beschleunigung der Nahrungsbreipassage beeinflussen besonders ungünstig die Fettresorption. Als führendes Symptom der Fettresorptionsstörungen beobachtet man häufig eine Steatorrhoe. Da Fette den kalorisch wichtigsten Nahrungsbestandteil bilden, gehen die Fettverluste mit großen Kalorienverlusten einher und ziehen einen Mangel an anderen Nähr- und Ergänzungstoffen nach sich. So resultiert aus den Fettresorptionsstörungen eine ausbleibende Gewichtszunahme. Die zentrale Stellung der Fette für den Energiehaushalt des Organismus zeigen zahlreiche Autoren an Hand von Bilanzuntersuchungen der Fette bei Magenresezierten auf: Bei Gastrektomierten werden 30% des Nahrungsfettes nicht resorbiert (28). Nach HESS beträgt bei diesen Patienten die Differenz zwischen Fettzufuhr und -ausscheidung 15-30% (24). BERNDT und Mitarb. stellten fest, daß bei Magenresezierten die Fettausscheidung im Stuhl doppelt so hoch ist wie bei Gesunden, und dieser Wert bei Totalgastrektomierten auf mehr als das Dreifache ansteigt (5). Zahlreiche Autoren (LUNDH, HOLLE, HART, COURMOULIS, NAKAMURA) fanden dabei, daß der Grad der Fettresorptionsstörung von der Ausdehnung der Resektion abhängt.

In dieser Arbeit werden Untersuchungen über die postoperativen Störungen der Fettverwertung bei 5 Patienten nach Fundektomie, bei 5 Patienten mit einer abdomino-rechtsthorakalen Östophagogastrostomie nach HOLMES SELLORS und bei 7 Totalgastrektomierten mit Hilfe des Vitamin-A-Toleranztestes mitgeteilt.

Die mit der Nahrung zugeführten Fette setzen sich hauptsächlich aus Neutralfetten zusammen. Sie sind Glycerinester höherer Fettsäuren, wobei die Triglyceride gegenüber den Di- und Monoglyceriden überwiegen. Alle Fettsäuren der natürlich vorkommenden Fette besitzen eine unverzweigte Kette und eine gerade Zahl von Kohlenstoffatomen. 90% der Gesamtfettsäuren in der Nahrung stellen die Palmitin-, Stearin- und Ölsäure (44).

Oral zugeführtes Fett setzt im Duodenum Enterogastron frei, das auf dem Blutwege die Sekretion und Motorik des Magens hemmt. Fettsubstanzen können bis über 5 Stunden in diesem Nahrungsreservoir bleiben und werden von der Magenlipase nur wenig angedaut. Die Magensalzsäure bedingt ein stark saures Milieu im Magen. Das ph-Optimum der Magenlipase liegt jedoch im schwach sauren Bereich. Außerdem kann dieses Enzym nur feinemulgierte Fette spalten. Die regulierende Tätigkeit des Pylorus sorgt für die schubweise Abgabe des Speisebreies in den Dünndarm. Das obere Dünndarmdrittel ist der Hauptort der Aufbereitung und der Resorption der Fette (27, 9). Die Resorptionsfähigkeit des Dünndarms nimmt mit zunehmendem Abstand vom Magenausgang ab. Die Fettresorption kann nach FRAZER in 3 Phasen eingeteilt werden (19):

1. die intraluminäre Phase
2. die zelluläre Phase
3. die Phase der Verteilung.

In der Schleimhaut des Duodenums setzt der saure Chymus die Hormone Sekretin und Pankreozymin frei. Das Sekretin bewirkt die Produktion eines bikarbonatreichen, das Pankreozymin eines fermentreichen Pankreassekretes. Durch Kontakt der Duodenalschleimhaut mit Lipoiden wird ein weiteres Hormon in die Blutbahn ausgeschüttelt: das Cholecystokinin, welches die Gallenblase zur Entleerung angeregt (31). Die rhythmischen Darmbewegungen sorgen außer der Weiterbeförderung des Chymus für eine ausreichende Durchmischung des Speisebreies mit Darmsaft, Galle und Pankreassaft.

Durch die Galle wird eine feine Emulgierung der Lipoiden bewirkt und somit die Angriffsfläche der Fettsubstanzen für die Pankreaslipase vergrößert. Der klassischen Theorie zufolge müssen die Fette durch die Pankreaslipase vollständig in Glycerin und Fettsäuren hydrolysiert werden. Glycerin und kurzkettige Fettsäuren sind resorptionsfähig. Für die langkettigen Fettsäuren wird die Bildung eines leicht diffusiblen Komplexes mit Gallensalzen an der Oberfläche der Schleimhautzellen angenommen (44).

Dieser Theorie stellte FRAZER seine Hypothese der "particulate absorption" entgegen. Danach ist die Hydrolyse der Fette nur partiell. Die Endprodukte der pankreatischen Lipolyse sind Glycerin, Fettsäuren und niedermolekulare Glyceride (19).

BORGSTRÖM und Mitarb. stellten fest, daß 40% der Triglyceride in Glycerin und Fettsäuren gespalten sind, und die restlichen 60% aus einem Gemisch von Tri-, Di- und Monoglyceriden und freien Fettsäuren bestehen (8). Auch DESNUELLE bewies, daß die Lipolyse nicht vollständig ist (11). REISER, FAVARGER, BERNHARD und Mitarb. veranschlagten nach ihren Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Fett den Grad der Hydrolyse auf 25-40% (39, 18, 3).

Die Tri-, Di- und Monoglyceride werden durch die Emulgatoren des Dünndarms in eine feindisperse Verteilung gebracht. Die Emulgatoren sind dabei nach FRAZER Fettsäuren, gallensaure Salze und niedermolekulare Glyceride (19). Letztere werden der FRAZERschen Theorie zufolge erst durch die partielle Hydrolyse gewonnen. Ist die Teilchengröße der Dispersion kleiner als 0,5, so werden die Lipide korpuskulär resorbiert (*particulate absorption*) (19).

FRAZER sah in Übereinstimmung mit anderen Autoren während der Fettresorption eine Anfüllung mit feintropfigem, fettfärbbarem Material in den feinen Kanälchen der Darmwandzellen und deutete dies als eine Bestätigung der teilchenförmigen Resorption (19). Wird jedoch Paraffin intraduodenal verabreicht, so ist eine *"particulate absorption"* nicht nachweisbar. Paraffin verhält sich indifferent gegenüber den Verdauungsfermenten (19).

Die feintropfige Aufnahme von Lipiden in die Darmwand erfolgt nach FRAZER in der öligen Phase. Nach seiner *"partition hypothesis"* bilden das Fett und seine Spaltprodukte intraluminär eine ölige und eine wäßrige Fraktion. Außer dem Komplex der Glyceride gehören die langkettigen Fettsäuren der öligen Phase an. Das Glycerin und die kurzkettigen Fettsäuren, die in ihren Molekülen maximal 8-10 Kohlenstoffatome aufweisen, sind die wäßrige Phase (19). Nach dieser Auftrennung der Fette und seiner Bausteine richten sich die folgende zelluläre Phase und die Verteilungsphase der Resorption.

In der Mucosazelle werden nach der klassischen Theorie die freien Fettsäuren zum größten Teil zu Glyceriden resynthetisiert. Ein kleiner Teil geht in Phosphatide über (2).

BÖRGSTROM schließt aus seinen Untersuchungen mit markiertem Fett, daß auf eine teilweise intraluminäre Hydrolyse eine fast vollständige Umesterung der Fettsäuren in der Darmwandzelle folgt. Er fand, daß sich die Lymphfettsäuren zu 87% aus Glyceridfettsäuren, zu 11% aus Phospholipidfettsäuren und zu 2% aus Cholesterinesterfettsäuren zusammensetzen (7).

FRAZER zufolge finden in der Mucosazelle keine weiteren chemischen Umsetzungen der Lipide und ihrer Bausteine statt. Vielmehr werden sie unmittelbar an ihre Transportwege abgegeben (19).

Damit beginnt die 3. Phase der Resorption, die Verteilungsphase. Nach der klassischen Theorie gelangen die resynthetisierten Triglyceride nur über den Chylus und den Ductus thoracicus in das venöse Blut (44).

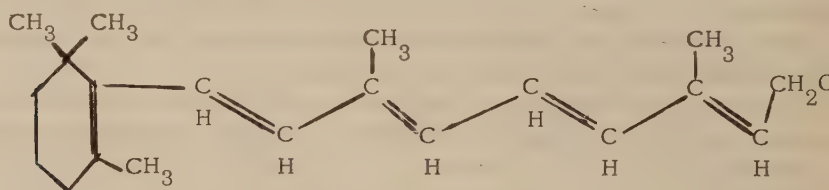
Nach FRAZER werden nur die Mono-, Di- und Triglyceride und die langkettigen

Fettsäuren der öligen Phase vom Chylus aufgenommen und über den Ductus thoracicus dem venösen Blut zugeführt. Die aus der wäßrigen Fraktion resorbierten, kurzkettigen Fettsäuren und das Glycerin treten direkt aus der Darmzelle in das Pfortadersystem über (19). Sowohl die Fettsubstanzen aus der öligen als auch aus der wäßrigen Phase werden zunächst der Leber zugeführt und gelangen erst von hier in ihre peripheren Depots: wie in das subkutane Gewebe, in das Mesenterium oder das Omentum maius.

Im Nüchternblut sind die Fette an Eiweiß gebunden. Sind diese Trägermoleküle während der Fettresorption abgesättigt, so treten die Lipide als feindisperse Fetttropfchen im Serum auf und bewirken eine sichtbare Trübung. Diese Lipämie steigt in den ersten Stunden nach der Fettmahlzeit an, um in der 3. -5. Stunde das Maximum zu erreichen und langsam wieder abzuklingen. So wird das Serum durch den Abtransport des Fettes in die Leber und in die Depots und durch den Lipämieklärfaktor wieder klar (44).

PHYSIOLOGIE DER VITAMIN-A-RESORPTION

Das Vitamin A zählt zu der Gruppe der fettlöslichen Vitamine. Es ist ein Polymerisationsprodukt aus 4 Isoprenen. Zwei Isoprenreste bilden den β -Iononring, die beiden anderen die Seitenkette:



Vitamin A₁ (Axeophthol)

Die OH-Gruppe stempelt den Axeophthol zum primären Alkohol, der in der Nahrung häufig mit höheren Fettsäuren verestert ist.

Resorbiert wird das Vitamin A zum größten Teil im oberen Dünndarmabschnitt. Das Resorptionsmaximum liegt an der Grenze zwischen dem oberen und dem mittleren Jejunumdrittel (35). Der Resorptionsvorgang gliedert sich in 5 Phasen; die intraluminäre, die zelluläre, die Verteilungsphase der Vitamin-A-Ester, die Aktivierungsphase und die Verteilungsphase des Vitamin-A-Alkohols (41). Mit der Nahrung zugeführtes Vitamin A löst sich in den Fettsubstanzen. Diese durchlaufen während der intraluminären Phase eine teilweise Hydrolyse und eine feindisperse Emulgierung. Zusammen mit seinem Lösungsmittel, den Fettkorpus

keln, wird das Vitamin A dann von der Darmwand absorbiert (40). Tierversuche beweisen, daß die Anwesenheit von Fett in der Nahrung die Vitamin-A-Resorption unterstützt. Die oral aufgenommenen Vitamin-A-Ester werden intraluminär zum größten Teil hydrolysiert. In der Darmwand wurden nach A-Estergaben 60-80% des Vitamins in der Alkoholform gefunden (35).

Eine wichtige Rolle spielen im Darmlumen die Gallenfarbstoffe. Bilirubin und Biliverdin üben als natürliche Antioxydantien eine stabilisierende Wirkung auf das Vitamin A aus. Bei ihrer Abwesenheit wird das Vitamin rasch oxydativ abgebaut und sein Resorptionsumfang, der normalerweise 50-60% beträgt, sinkt auf 0,3-1,6% ab (27).

In der zellulären Phase wird der Vitamin-A-Alkohol mit langkettigen Fettsäuren, die mindestens 12 Kohlenstoffatome enthalten, zurückverestert. Diese neugebildeten Ester und die resorbierten Vitamin-A-Ester gelangen wie die Ölphase der Fette aus der Darmzelle über die Darmlymphwege in den Ductus thoracicus (40, 41, 35). Einen Beweis für diesen lymphatischen Resorptionsweg fanden EDEN und SELLERS in den hohen Vitamin-A-Konzentrationen der Duodenallymphe nach der Belastung mit dem Vitamin (14).

Vitamin A, das künstlich fein dispergiert in wasserlöslicher Form zur Resorption kommt, wird von der Darmwandzelle korpuskulär aufgenommen und unverändert an das Pfortaderblut abgegeben (41).

Durch den Zustrom der Vitamin-A-Ester über den Ductus thoracicus in das Blut steigt der Esterspiegel allmählich an, um in der 4.-6. Stunde nach der Nahrungsaufnahme sein Maximum zu erreichen (35). Die A-Ester sind im Plasma an Lipoproteide hoher Dichte gebunden (29). Dem Blutplasma entnimmt das RES der Leber verhältnismäßig schnell den Vitamin-A-Ester, ohne jedoch einen postresorptiven Anstieg zu verhindern. Das Abfallen des Esterspiegels im Plasma hängt somit von der Funktionstüchtigkeit des RES ab. In den Kupfferschen Sternzellen, dem RES der Leber, werden die Vitamin-A-Ester zunächst gespeichert. Sie lagern in Form feinsten Lipoidgranula in der Nähe des Kernes (35).

In der Aktivierungsphase verseift eine spezifische Esterase ("hepatic esterase") die Vitamin-Ester in den Kupfferschen Sternzellen. Der freigewordene Vitamin-A-Alkohol wird in den Leberzellen abgelagert, wo er an wasserlösliche Cytoplasma-Proteine gebunden ist (41). Die Leberzelle gibt bei Bedarf das biologisch aktive, freie Vitamin A an das Blut ab. Sie ist für den konstanten Nüchternserumspiegel des Vitamins verantwortlich (35, 41). Nach oraler Belastung mit dem Vitamin A ändert sich der Vitamin-A-Alkohol-Spiegel kaum, während die Vitamin-Esterfraktion ansteigt (12, 20).

In der letzten Phase der Vitamin-A-Resorption, der Verteilungsphase der A-Alkoholform, transportiert das Blut das biologisch aktive Vitamin A zu den Erfolgsorganen; Lunge, Nieren, Nebennieren und subkutanen Fett.

Die Vitamin-A-Resorption erfolgt somit nach denselben Prinzipien wie die der Fette. Ist durch Gallensäuremangel oder durch unzureichende enzymatische Spal-

tung die Fettresorption gestört, so findet sich auch eine mangelhafte Resorption des Vitamins A. Mehrere Autoren (GOUNELLE, LEGERTON und Mitarb. und LINDSETH) konnten an ihren Untersuchungen zeigen, daß die Vitamin-A-Resorption parallel der Fettresorption verläuft. So fand LEGERTON mit Hilfe von gleichzeitig durchgeführten Fettbilanzen in den Faeces, daß der Vitamin-A-Serumspiegel proportional dem Grad der Fettresorption ansteigt (30). FIERST und Mitarb. bestätigen diese Korrelation von Vitamin-A- und Fettresorption durch ihre Untersuchungen mit radioaktivem Fett (16). Der Vitamin-A-Resorptionstest kann demnach als Indikator für Störungen der Fettresorption des Organismus benutzt werden. Berücksichtigt werden muß die Rolle des RES im Vitamin-A-Haushalt. Es müssen alle Personen mit Lebererkrankungen, Infektionskrankheiten oder sonstigen fieberhaften Erkrankungen ausgeschlossen werden, denn bei diesen Kranken ist durch die Funktionsstörung des RES mit einem verminderten Vitamin-A-Gehalt im Plasma und erheblichen Schwankungen in der Vitamin-A-Resorption zu rechnen (34). Außerdem führt eine Schädigung des RES zu einer krankhaften Vitamin-A-Ausscheidung im Urin, wie THIELE und Mitarb. zeigten (42, 43). Normalerweise wird vom Gesunden selbst bei starker Belastung das Vitamin A nicht ausgeschieden.

METHODE UND MATERIAL

Auf den Umfang ihrer Vitamin-A-Resorption wurden insgesamt 22 Personen untersucht. Die Probanden gliederten sich in folgende Gruppen:

1. 5 Fundektomierte
2. 5 Operierte nach HOLMES SELLORS
3. 7 Totalgastrektomierte
4. 5 Operierte nach BILLROTH II

Den Patienten wurde morgens nüchtern aus der Cubitalvene ungefähr 5 ccm entnommen, um den Nüchternserumspiegel des Vitamins A zu bestimmen. Anschließend bekamen die Probanden der Gruppe 1-3 ein Testmahl von 50 g Quark und 20 g Larosan unter das 300 000 I. E. Vitamin-A-Palmitat in ölicher Lösung gemischt wurden. Die Patienten, die nach BILLROTH II operiert waren, erhielten 600 000 I. E. Vitamin A mit 30 ml Mischglycerid. Bei diesen wurde der 24-Stunden-Urin nach der Belastung gesammelt und auf seinen Vitamin-A-Gehalt untersucht. Allen Probanden wurde nach Beendigung der Testmahlzeit in halbstündlichen Abständen bis zu 6 Stunden ungefähr 5 ccm Blut aus einer Armvene entnommen.

Die Serum- und Urinaufbereitung erfolgten nach den Angaben von PATERSON und

WIGGINS (38), die HART und LICK (22, 23) nach Angaben von BESSEY und Mitarb. (6) abänderten.

Wir verwendeten an Reagenzien:

1. 25 ml absoluten Alkohol und 2,5 ml 11n-KOH
2. 25 ml n-Heptan.

Vorgehen: Die Aufarbeitung geschieht jeweils unter den gleichen Bedingungen. Die Blut-, Serum- und Urinproben werden dicht verschlossen im Dunkeln aufbewahrt.

Nach dem Zentrifugieren der einzelnen Blutproben werden diesen je 1 ml Serum entnommen. Das Serum wird mit 1 ml des Gemisches von 25 ml absoluten Alkohol und 2,5 ml 11n-KOH versetzt, um das Serumeiweiß auszufällen und die Vitamin-A-Ester zu verseifen. Zur Beschleunigung der Verseifung kommen alle Proben nach kurzem Schütteln für 30 Minuten in ein Wasserbad von 60°C. Danach wird mit Leitungswasser abgekühlt und je 1 ml n-Heptan hinzugefügt. Nach 15 Minuten langem Schütteln hat sich das Vitamin A in dem n-Heptan gelöst, welches sich über das Serum schichtet. Der Extrakt wird abpipettiert und in Kuvetten eines BECKMANN-Spektrophotometers Typ DB gefüllt. Der Vitamin-A-Gehalt wird bei einer Wellenlänge von 327 m gegen n-Heptan als Nullwert bestimmt. Die abgelesenen Transmissionswerte werden mittels einer Eichkurve in I.E. Vitamin A pro 100 ml Serum übertragen.

Dem Sammelurin von 24 Stunden wird 1 ml entnommen, welches nach der gleichen Methode aufgearbeitet wird, wie sie oben für 1 ml Serum geschildert wurde.

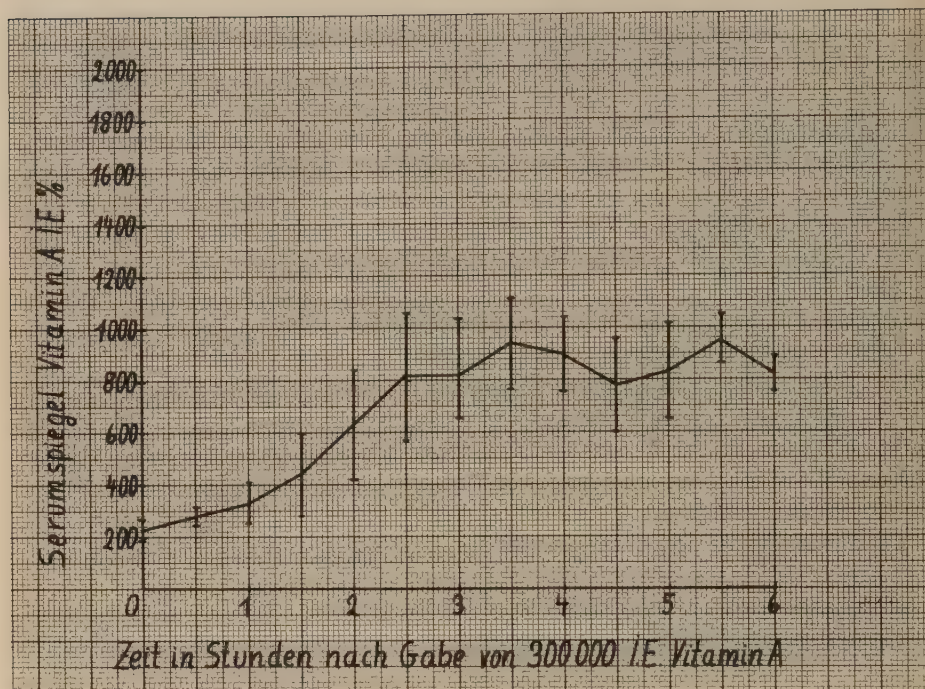


ABBILDUNG I

Mittelwerte des Vitamin-A-Serumspiegels aus den Untersuchungen bei 5 Patienten mit Fundektomie nach einer Testmahlzeit von 300 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 50 g Quark und 20 g Larosan. Eingezeichnet ist die einfache Streuung.

TABELLE ZU ABBILDUNG I:

Statistische Auswertung der Vitamin-A-Serumwerte bei
5 Patienten mit Fundektomie
nach einer Testmahlzeit von 300 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung
mit 50 g Quark und 20 g Larosan.

Für die Berechnung der einfachen Streuung wurde die Formel:

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}} \quad \text{verwendet.}$$

s_x = einfache Streuung

$\bar{x}$ = errechneter Mittelwert der Vitamin-A-Serumkonzentrationen
in einer Meßreihe

n = Anzahl der vorgenommenen Messungen

x_1 bis x_n = gemessene Einzelwerte der Vitamin-A-Serumkonzentrationen
einer Meßreihe

Zeit in Stunden	$\bar{x}$	s_x
0	230	43
0,5	280	37
1	330	79
1,5	440	159
2	630	210
2,5	820	248
3	820	191
3,5	940	177
4	900	144
4,5	780	181
5	830	184
5,5	950	86
6	820	64

Die in der Tabelle aufgeführten Zahlenwerte für $\bar{x}$ und s_x verstehen sich jeweils
als I.E. Vitamin A‰.

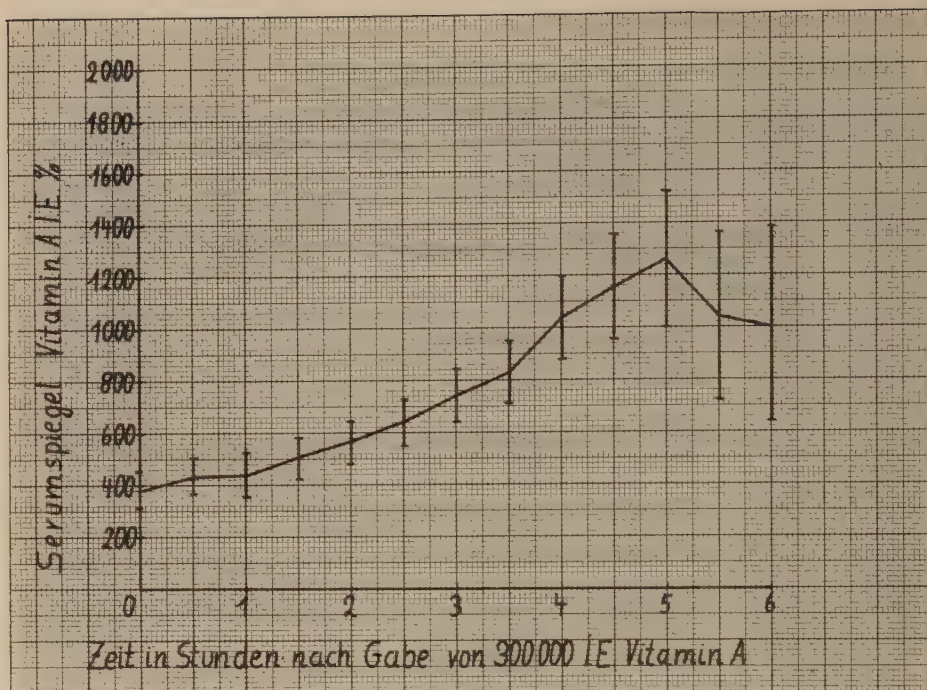


ABBILDUNG II

Mittelwerte des Vitamin-A-Serumspiegels aus den Untersuchungen bei 5 Patienten mit einer abdomino-rechtsthorakalen Ösophagogastrostomie nach HOLMES SELLORS nach einer Testmahlzeit von 300 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öli-ger Lösung mit 50 g Quark und 20 g Larosan. Eingezeichnet ist die einfache Streuung.

TABELLE ZU ABBILDUNG II:

Statistische Auswertung der Vitamin-A-Serumwerte bei

5 Patienten mit einer abdomino-rechtstho-

rakalen Ösophagogastrostomie nach HOLMES SELLORS

nach einer Testmahlzeit von 300 000 I. E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung
mit 50 g Quark und 20 g Larosan.

Zeit in Stunden	$\bar{x}$	s_x
0	380	75
0,5	430	74
1	440	85
1,5	510	75
2	570	85
2,5	640	90
3	740	102
3,5	830	123
4	1040	164
4,5	1160	208
5	1260	257
5,5	1040	329
6	1000	374

Die in der Tabelle aufgeführten Zahlenwerte für $\bar{x}$ und s_x verstehen sich jeweils
als I. E. Vitamin A%.

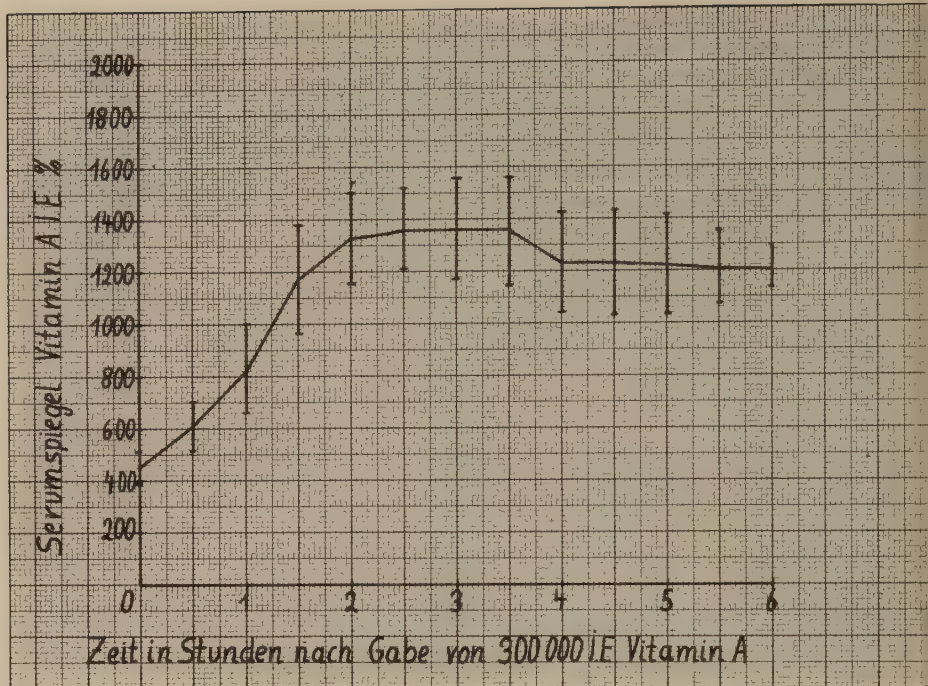


ABBILDUNG III

Mittelwerte des Vitamin-A-Serumspiegels aus den Untersuchungen bei 7 Totalgastrektomierten nach einer Testmahlzeit von 300 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in ölicher Lösung mit 50 g Quark und 20 g Larosan. Eingezeichnet ist die einfache Streuung.

TABELLE ZU ABBILDUNG III:

Statistische Auswertung der Vitamin-A-Serumwerte bei

7 Totalgastrektomierten

nach einer Testmahlzeit von 300 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 50 g Quark und 20 g Larosan.

Zeit in Stunden	$\bar{x}$	s_x
0	450	60
0,5	610	98
1	820	176
1,5	1170	210
2	1330	178
2,5	1360	158
3	1360	194
3,5	1360	209
4	1230	194
4,5	1230	200
5	1220	194
5,5	1210	141
6	1200	70

Die in der Tabelle aufgeführten Zahlenwerte für $\bar{x}$ und s_x verstehen sich jeweils als I.E. Vitamin A‰.

ZU ABBILDUNG I:

Die Mittelwertkurve des Vitamin-A-Serumspiegels für die 5 Patienten nach Fundektomie steigt nach Verabreichung des Testmahls langsam an und erreicht ihr Maximum nach 3 1/2 Stunden. Das Maximum hält über 2 Stunden mit geringen Schwankungen an. In der 5 1/2 Stunde beginnt der flache Abfall der Vitamin-A-Serumkonzentration.

ZU ABBILDUNG II:

Für die 5 Patienten mit einer abdomino-rechtsthorakalen Ösophagogastrostomie nach der Methode von HOLMES SELLORS erhielten wir arithmetische Mittelwerte für den Vitamin-A-Gehalt im Serum, welche langsam und kontinuierlich ansteigen. 5 Stunden nach Gabe der Testmahlzeit wird die höchste Vitamin-A-Konzentration erreicht. Ein deutlicher Kurvenabstieg schließt sich an.

ZU ABBILDUNG III:

Die Mittelwertskurve des Vitamin-A-Serumspiegels für die 7 Totalgastrektomierten steigt steil an und erreicht ihren Gipfelpunkt bereits nach 2 1/2 Stunden. Die hohen Serumkonzentrationen des Vitamins bleiben bis zur 3 1/2 Stunde bestehen, um dann langsam abzufallen.

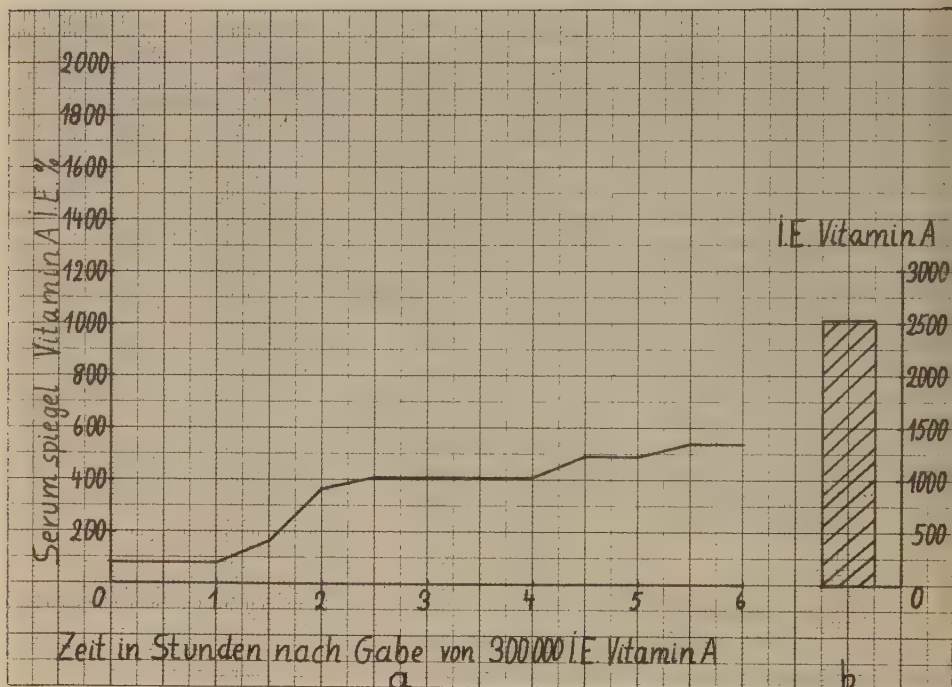


ABBILDUNG IV

IV a: Der Vitamin-A-Serumspiegel des nach BILLROTH II operierten Patienten J.K. nach einer Testmahlzeit von 600 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in ölicher Lösung mit 30 ml Mischglycerid.

IV b: Vitamin-A-Gesamtausscheidung im Urin über 24 Stunden nach der Testmahlzeit bei dem gleichen Patienten.

24 std. -Urin: 870 ccm

290 I.E. % Vitamin A = 2523 I.E. Vitamin A

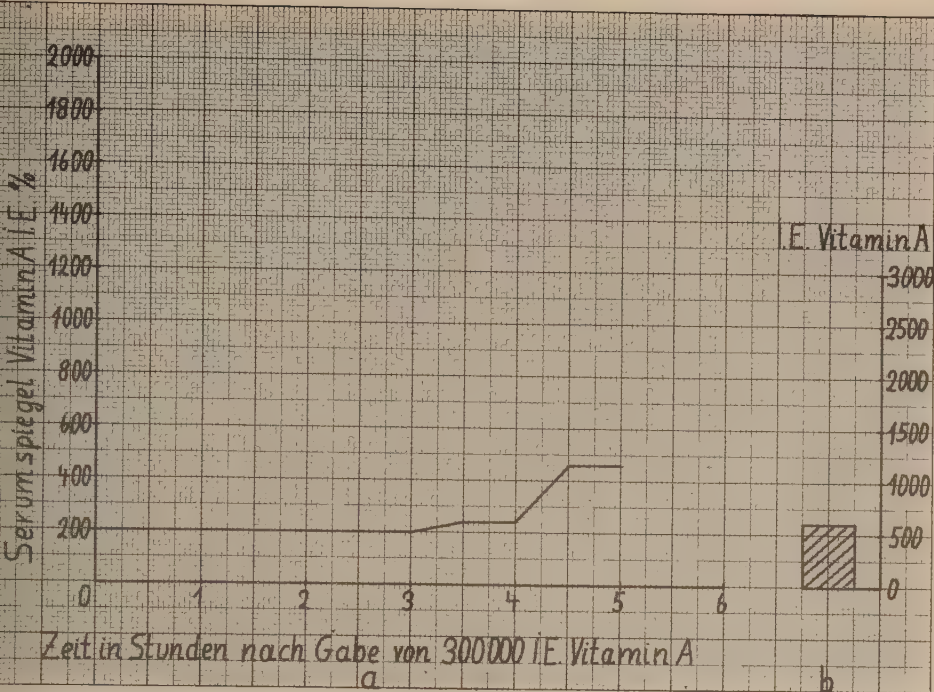


ABBILDUNG V

V a: Der Vitamin-A-Serumspiegel des nach BILLROTH II operierten Patienten B.G. nach einer Testmahlzeit von 600 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 30 ml Mischglycerid.

V b: Vitamin-A-Gesamtausscheidung im Urin über 24 Stunden nach der Testmahlzeit bei dem gleichen Patienten.

24 std. -Urin: 500 ccm

120 I.E. % Vitamin A = 600 I.E. Vitamin A

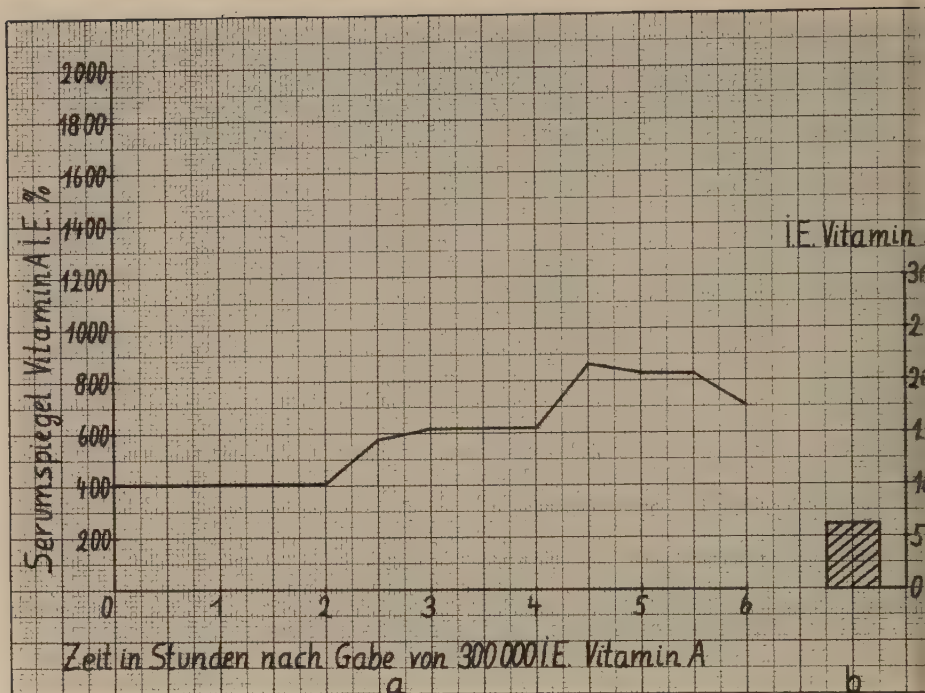


ABBILDUNG VI

VI a: Der Vitamin-A-Serumspiegel des nach BILLROTH II operierten Patienten U. S. nach einer Testmahlzeit von 600 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 30 ml Mischglycerid.

VI b: Vitamin-A-Gesamtausscheidung im Urin über 24 Stunden nach der Testmahlzeit bei dem gleichen Patienten.

24 std. -Urin: 520 ccm

120 I. E. % Vitamin A = 624 I. E. Vitamin A

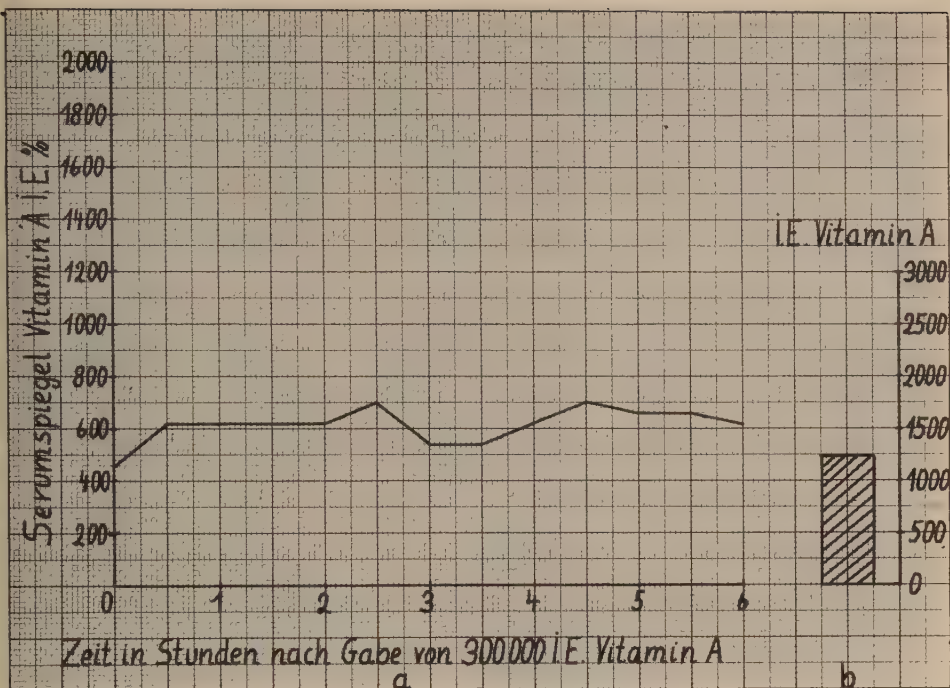


ABBILDUNG VII

VII a: Der Vitamin-A-Serumspiegel des nach BILLROTH II operierten Patienten F.S. nach einer Testmahlzeit von 600 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 30 ml Mischglycerid.

VII b: Vitamin-A-Gesamtausscheidung im Urin über 24 Stunden nach der Testmahlzeit bei dem gleichen Patienten.

24 std. -Urin: 620 ccm

200 I.E.% Vitamin A = 1240 I.E. Vitamin A

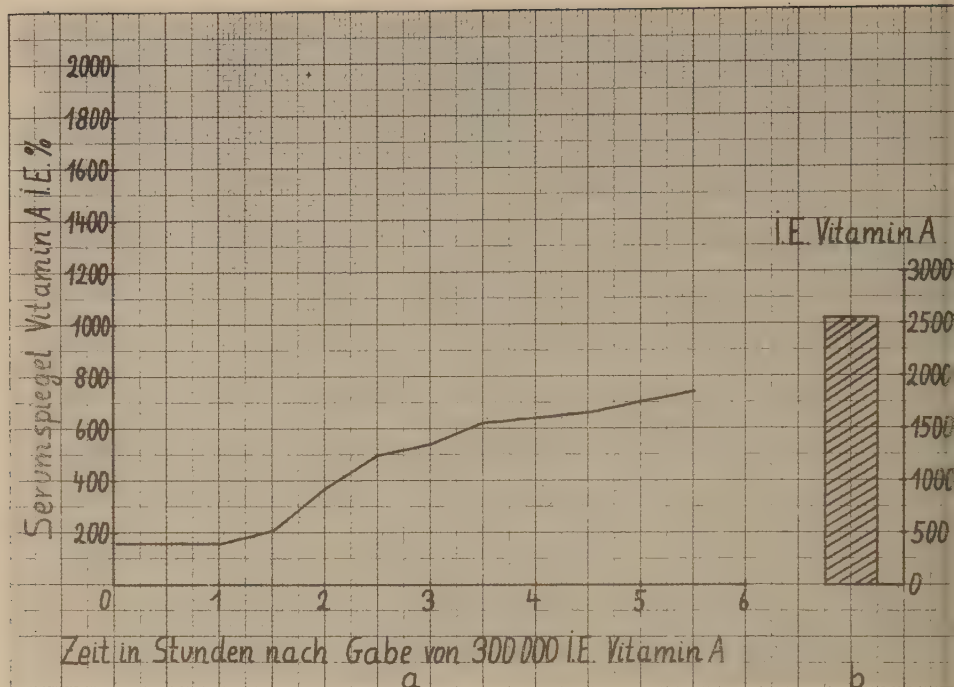


ABBILDUNG VIII

VIII a: Der Vitamin-A-Serumspiegel des nach BILLROTH II operierten Patienten K.B. nach einer Testmahlzeit von 600 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 30 ml Mischglycerid.

VIII b: Vitamin-A-Gesamtausscheidung im Urin über 24 Stunden nach der Testmahlzeit bei dem gleichen Patienten.

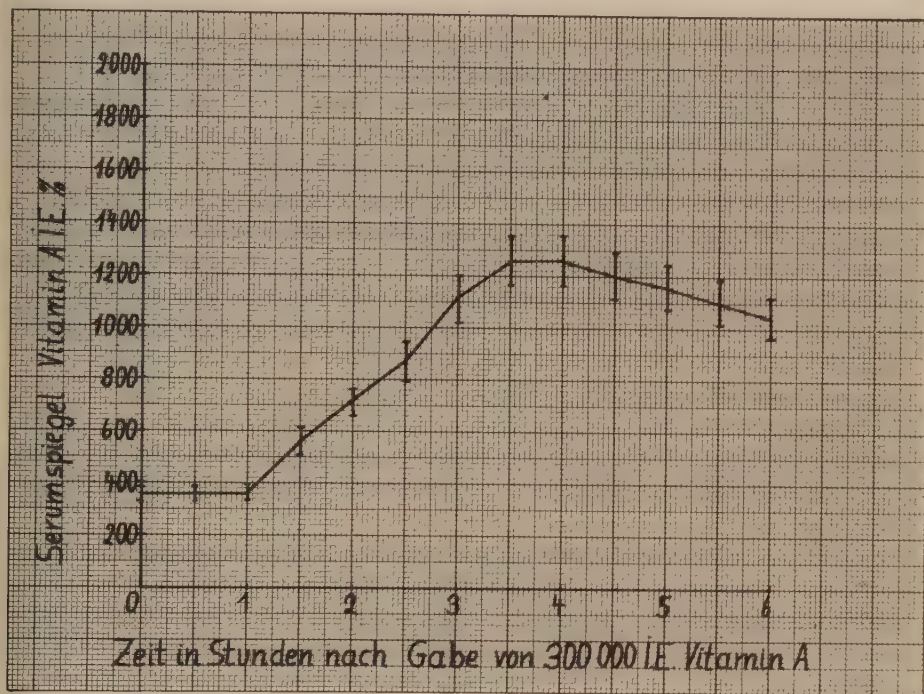
24 std. -Urin: 880 ccm

290 I.E.% Vitamin A = 2552 I.E. Vitamin A

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wie einleitend dargestellt wurde, erfolgt die Resorption von Vitamin A aus öliger Lösung nach den gleichen Gesetzen wie die Fettresorption.

PATERSON und WIGGINS (38), ALTHAUSEN und Mitarb. (1) und LEGERTON und Mitarb. (30) stellten in ihren Untersuchungen bei magen-darm-gesunden Personen einen gleichmäßigen, langsamen Anstieg der Vitamin-A-Serumkurve nach der Belastung fest. In unserer Klinik wurde dieser bestätigt (22, 23, 13):



Mittelwerte des Vitamin-A-Serumspiegels aus den Untersuchungen bei 15 gesunden Personen nach einer Testmahlzeit von 300 000 I.E. Vitamin-A-Palmitat in öliger Lösung mit 50 g Quark und 20 g Larosan. (Die Kurve ist der Inaugural-Dissertation von K. H. Eberle entnommen.)

Die Mittelwertkurve der Vitamin-A-Serumkonzentrationen gesunder Probanden zeigt ihr Maximum in der 3 1/2 Stunde. Von der 4. Stunde an folgt ein langsamer Abfall des Vitamin-A-Serumspiegels.

Demnach können die von uns gefundenen Mittelwertkurven der Vitamin-A-Serumkonzentrationen für die fundektomierten und die nach H. SELLORS operierten Patienten als annähernd normal verlaufend bezeichnet werden. Den Grund für diese weitgehend normale Vitamin-A-Resorption beider Patientengruppen sehen wir in der Erhaltung des Pylorus und seiner Funktion und der ausreichenden Reservoirfunktion des zurückbleibenden Magenteils.

Im Magen fehlt die Salzsäurebildung, da diese an den Fundusteil gebunden ist, der bei der Fundektomie und der Operation nach H. SELLORS reseziert wird. Anstelle der Magensalzsäure übernehmen andere Salze, Seifen und Gallensäuren im Duodenum die Stimulierung der Hormone Sekretin und Pankreozymin (17). Es kommt zur ausreichenden Absonderung von Pankreassaft.

Beide Operationsmethoden gehen mit einer Vagotomie einher. Als Folge der Vagotomie wird trotz einer Pyloromyotomie oder Pyloroplastik der verzögerte Anstieg und das lang anhaltende Maximum der Resorptionskurven angesprochen (24). Da der Pylorus den Speisebrei schubweise in das Duodenum abgibt, sorgt er für eine genügend lange und zeitgerechte Einwirkung der Pankreasfermente und der Galle und damit für günstige Resorptionsverhältnisse, wofür außerdem die Erhaltung der Duodenalpassage von großer Bedeutung ist.

Die Mittelwertkurve der Totalgastrektomierten ist durch den steilen Anstieg und das frühe Erreichen des Maximums gekennzeichnet. Diese beiden Charakteristika sehen wir als durch den Verlust des Pfortners und des Magens als Nahrungsreservoir bedingt an.

Die nicht vorverdaute Speise gelangt unmittelbar aus dem Ösophagus in den Dünndarm. Die Hormone, die die Produktion von Pankreassaft und Galle veranlassen, werden nicht rechtzeitig freigesetzt. Daraus resultiert eine mangelhafte Emulgierung des Vitamin A und der Fette und eine unzureichende Wirkung der Verdauungsfermente. Dies wird noch durch die beschleunigte Dünndarmpassage gefördert. Man würde demnach mit einem flachen Verlauf der Vitamin-A-Resorptionskurve rechnen. Doch führt die unphysiologische Beanspruchung des Dünndarms durch den Einfall der unvorbereiteten Speisen aus dem Ösophagus in den Dünndarm zu einer entzündlichen Schleimhautveränderung. Die entzündliche Hyperämie der Jejunalschleimhaut führt nach HART und LICK (22, 23) zu einer gesteigerten Resorptionsaktivität, wie es der frühe und steile Kurvenanstieg zeigt. Die gesteigerte Resorptionsaktivität wird aber nicht als verbesserte Resorptionsleistung sondern als überstürzte und unphysiologische Resorptionsform angesehen, wodurch die postcenenalen Beschwerden und die ausbleibende Gewichtszunahme der Totalgastrektomierten erklärt werden.

Im Gegensatz zu dem steilen Anstieg und dem hohen Maximum der Vitamin-A-Serumkonzentrationen, welche in den meisten Fällen bei Untersuchungen von nach BILLROTH II Operierten in unserer Klinik gefunden wurden (25, 22, 23, 13), verlaufen die vorliegenden Vitamin-A-Resorptionskurven ausgesprochen flach und liegen zum Teil unter dem Bereich der Norm. Sie steigen nur langsam an und erreichen nach 4 1/2 bis 5 1/2 Stunden ihr Maximum. Wir hatten eine höhere Resorptionsquote erwartet, da das Vitamin A unter gut resorbierbares Mischglycerid verteilt war. Das Mischglycerid ist ein Triglycerid aus Fettsäuren mittlerer Kettenlänge (C₈, C₁₀, C₁₂).

Trotz dieser flachen Kurven stellten wir in dem 24 Stunden nach der Belastung mit Vitamin A gesammelten Urin dieser Probanden wenn auch geringe Mengen des Vitamins fest.

Nach THIELE und Mitarb. erscheint nur bei einer Blockade des RES das wasserunlösliche Vitamin im Urin (42, 43). War das RES durch seine Abwehrfunktion maximal bei Infekten in Anspruch genommen, wie bei der Tuberkulose oder der Malaria, oder wurde das RES durch Wismut künstlich geschädigt, so fanden diese Autoren das Vitamin A im Urin.

Auf Grund dieser Befunde müssen wir bei unseren Patienten eine wahrscheinlich nur partielle Blockade des RES annehmen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Der Umfang der Vitamin-A-Resorption wurde untersucht bei:
 - 5 Patienten nach Fundektomie
 - 5 Patienten mit einer abdomino-rechtsthorakalen Ösophagogastrostomie nach HOLMES SELLORS
 - 7 Totalgastrektomierten
 - 5 nach BILLROTH II Operierten.
2. Es wird darauf hingewiesen, daß die Resorption von Vitamin A in öliger Lösung unter den gleichen Bedingungen wie die des Fettes erfolgt.
3. Nach Operationen mit Erhaltung des Pylorus, wie die Fundektomie und die abdomino-rechtsthorakale Ösophagogastrostomie nach HOLMES SELLORS, zeigen sich nur geringe Abweichungen von der normalen Fettresorption.
4. Totalgastrektomien ergeben eine überstürzte und beschleunigte und damit unphysiologische Resorption.
5. Vitamin A erscheint ohne Anhalt für eine Schädigung des RES nach Gabe von 600 000 I.E. Vitamin A mit 30 ml Mischglycerid im Urin.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Althausen T. L., K. Uyeyama and M. R. Loran:
Effects of alcohol on absorption of Vitamin A in normal
and in gastrectomized subjects.
Gastroenterology 38:6, 942 (1960)
2. Bergström S., B. Borgström, A. Carlsten and M. Rottenberg:
On the mechanism of the intestinal fat absorption.
Acta chem. scand. (Kopenh.) 4, 1142 (1950)
3. Bernhard K., H. Wagner und G. Ritzel:
Versuche zur quantitativen Erfassung der bei der Resorption
von Neutralfett eintretende Spaltung.
Helvet. chim. Acta 35, 1404 (1952)
4. Bernhard K., G. Ritzel und K. U. Steiner:
Über eine biologische Bedeutung der Gallenfarbstoffe.
Bilirubin und Biliverdin als Antioxydantien für das Vitamin
A und die essentiellen Fettsäuren.
Helvet. chim. Acta 37, 306 (1954)
5. Berndt H., H. Ernst, I. Hiller und B. E. Ohmstede:
Steatorrhoe nach Magenoperationen.
Dtsch. med. Wschr. 5, 225 (1963)
6. Bessey O. A., O. H. Lowry, M. J. Brock and J. A. Lopez:
The determination of vitamin A and carotene in small
quantities of blood serum.
J. biol. chem. 166, 177 (1946)
7. Börgström B.: On the mechanism of the intestinal fat absorption.
III. Metabolism of lipids 4. *Acta physiol. scand. (Stockh.)*
25, 140 (1952)
8. Borgström B., N. Tryding and G. Westöö:
On the extent of hydrolysis of triglyceride ester bonds in the
lumen of human small intestine during digestion.
Acta physiol. scand. (Stockh.) 40, 241 (1957)
9. Brooke B. N. and W. T. Cooke: Surgical aspects of the malabsorption syndrom.
(Symposium).
Surg. Clin. N. Amer. 39, 1243 (1959)
10. Courmoulis M. and A. Neumayr:
Über das Verhalten der Fettresorption bei magenoperierten
Patienten.
Wien. Z. inn. Med. 35, 67 (1954)

11. Desnuelle P. et M.J. Constantin:
Formation de glycerides partile pendant la lipolyse des triglycerides dans l'intestin.
Biochim. et biophysica Acta (Amsterd.) 9, 531 (1952)
12. Dost F.H. und H. Rind:
Kinetische Betrachtungen zum Vitamin-A-Serumspiegel nach Belastung.
Intern. Z. Vitaminforsch. 27, 479 (1957)
13. Eberle K.H.: Über die Resorption von Vitamin A in öli ger Lösung als Test für die Fettresorption nach partieller Magenresektion (Billroth I, Billroth II)
Inaugural-Dissertation, München 1963
14. Eden E. and K. G. Sellers:
The absorption of vitamin A in ruminants and rats.
Biochem. J. 44, 264 (1949)
15. Everson T.C.: Nutrition following total gastrectomy with particular reference to fat and protein assimilation.
Int. Surg. (Abstr.) 95, 209 (1952)
16. Fierst S.M., S.M. Feldman, N. Soloman and A. Langsam:
An evaluation of the isotopic iodotrolein method, its correlation with vitamin A absorption.
Gastroenterology 35, 381 (1958)
17. Forell M.M.: Störungen der Pankreassekretion und ihre Beeinflussung.
Dtsch. med. Wschr. 87. Jg., 20, 1056 (1962)
18. Favarger P. et R. A. Collet:
Estimation du degré d'hydrolyse des graisses pendant la resorption intestinale.
Helvet. physiol. Acta 8, C 15 (1950)
19. Frazer A.C.: Normale und gestörte Fettresorption.
Medizinische 41, 1317 (1953)
20. Ganguly J. and N.J. Krinsky:
Absence of relationship between vitamin A alcohol levels in plasma and liver rats.
Biochem. J. 54, 177 (1953)
21. Gounelle H., C. Marnay et C. Mortigny:
Les troubles d'absorption de la vitamine A et leur permanence chez les sujets gastrectomisés.
Bull. Acad. nat. Méd. 116, 554 (1952)

22. Hart W. und R. Lick:
Über den Vitamin-A-Resorptionstest nach Magenresektion
vom Typ Billroth II.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 300, 490 (1962)
23. Hart W. und R. Lick:
Vergleichende Untersuchungen über die Fettresorption nach
Billroth I und nach Billroth II-Resektionen des Magens
durch Vitamin-A-Resorptionstest.
Münch. Med. Wochenschr. 37, 1708 (1962)
24. Hess W.:
Resorptionsstudien nach partieller, totaler und erweiterter
Gastrektomie.
Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 287, 423 (1957)
25. Holle F., G. Heinrich und H. G. Piekarski:
Die postoperative, funktionelle Leistungsfähigkeit verschiede-
ner Typen von partieller und totaler Magenresektion.
Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 285, 516 (1957)
26. Holle F., W. Hart und H. K. Parchwitz:
Die Fundektomie des Magens. Neuere Erfahrungen und
Modifikationen.
Chir. Praxis 7, 351 (1963)
27. Johnston J. M.: Site of fatty acid absorption.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 100, 669 (1959)
28. Koelsch K. A.: Der operierte Magen. II. Teil.
Med. Klin. 26, 1121 (1962)
29. Krinsky N. J., D. G. Cornwell and J. H. Oncley:
The transport of vitamin A and carotinoids in human plasma.
Arch. of Biochem. a. Biophysics 73, 233 (1958)
30. Legerton C. W., E. C. Texter and J. M. Ruffin:
Observations on vitamin A tolerances curve as an index of
fat absorption.
Gastroenterology 23, 477 (1953)
31. Lehnartz E.: Einführung in die chemische Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin 1959
32. Lindseth D. E. M. and K. F. Soa:
Vitamin A and carotinoid levels in blood serum with special
references to values observed in diseases of liver.
Scand. J. chim. 6, 210 (1954)

33. Lundh G.: Intestinal digestion and absorption after gastrectomy.
Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. 231, 1 (1958)
34. Mex A., W. Michel und H.W. Muth:
Der normale Vitamin-A-Spiegel im Serum.
Ärztl. Forsch. 9. Jg. 2, I 98 (1957)
35. Moore T.: Vitamin A.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London (1957)
36. Moreno A.H.: Studies on nutritional and other disturbances following
operations for cancer of the stomach. With particular
references to the use jejunal pouch as a substitute gastric
reservoir.
Ann. Surg. 144, 779 (1956)
37. Nakamura T.: Considerations of various gastrointestinal operations on
digestion and absorption.
Surgery (Tokio) 19, 87 (1957)
38. Paterson J.C.S. and H.S. Wiggins:
An estimation of plasma vitamin A and the vitamin A
absorption test.
J. of clin. Pathol. London 7, 56 (1954)
39. Reiser R., M.J. Bryson, M.J. Carr and K.A. Kuiken:
The intestinal absorption of triglycerides.
J. of Biol. Chem. 194, 131 (1952)
40. Riechert W. und W.F. Körner:
Vergleichende Resorptionsstudien mit einer neuen Zuberei-
tungsform von Vitamin A.
Arzneim. Forsch. 9, 503 (1959)
41. Rind H.: Vitamin-A-Stoffwechsel und kindlicher Infekt.
Ärztl. Forsch. 9, SI483 (1955)
42. Thiele W. und K. Nemitz:
Zur Frage nach der Ursache der Vitamin-A-Ausscheidung
im Urin.
Klin. Wschr. 3, 95 (1939)
43. Thiele W. und U. Klodwig:
Vitamin-A-Ausscheidung im Urin und reticulo-endotheliales
System.
Klin. Wschr. 23, 821 (1939)

44. Zöllner N.

in Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957

Herrn Professor Dr. F. HOLLE bin ich sehr verpflichtet für die freundliche Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. W. HART bin ich sehr zu Dank verbunden für die Unterstützung bei der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 10. November 1939 wurde ich als zweites Kind des Arztes Dr. med. Paul Vogt und seiner Ehefrau Dr. med. Hanna Vogt, geb. Grothmann, in Berlin geboren.

Im Jahre 1941 siedelte meine Mutter mit ihren drei Kindern nach Lengerich, in die Heimatstadt meiner Eltern, über.

Die Volksschule besuchte ich in Lengerich. 1950 trat ich in die Städtische Realschule Lengerich ein und 1953 in das Staatliche Aufbaugymnasium Tecklenburg, wo ich im Jahre 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Mein medizinisches Studium begann ich im Sommersemester 1958 an der Universität Freiburg, wo ich im Wintersemester 1958/59 die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand. Im nächsten Semester wechselte ich an die Münchener Universität über und legte dort im Herbst 1960 die ärztliche Vorprüfung ab. Außer dem 2. klinischen Semester, das ich in Wien absolvierte, studierte ich alle folgenden in München. Hier bestand ich am 18.12.1963 mein Staatsexamen.

